

Oponentský posudek na disertační práci

Jméno oponenta: RNDr. Jan Brábek, Ph.D.

Datum: 7.7.2011

Autor: Mgr. Ondřej Štěpánek

Název práce: Regulation of signal transduction by leukocyte surface proteins
Mechanismy regulace signální transdukce povrchovými proteiny leukocytů

Cílem disertační práce Mgr. Ondřeje Štěpánka bylo analyzovat úlohu tří proteinů – CD148, PRR7 a vitronektinu v předem definovaných oblastech přenosu signálu u leukocytů. U proteinu CD148 byla zkoumána jeho role v regulaci kináz rodiny Src, účastnících se signalizace přes TCR. Dosud málo studovaný protein PRR7 byl funkčně charakterizován z hlediska role v signalizaci přes TCR a apoptóze T lymfocytů. U vitronektinu byla studována jeho úloha pro rozpoznávání apoptotických buněk.

Práce je přehledně členěna na předepsané části. Po abstraktu a krátké předmluvě následuje literární přehled. V literárním přehledu autor čtenáře úvodem seznamuje s ligandy TCR a aktivací signalizace přes tento receptor. Následuje popis signálních událostí, jsou důsledkem aktivace TCR, se zvláštním zřetelem k úloze kináz rodiny Src. Úvod je uzavřen podkapitolou o regulaci signalizace přes TCR. Kapitola Cíle práce jasně vymezuje obecné i konkrétní cíle autorovy disertační práce. Stručná kapitola Materiál a metody seznamuje čtenáře především s přehledem metod používaných autorem v rámci řešení cílů práce. Detailnější popis metod je samozřejmě zahrnut v přiložených publikacích. Následující tři kapitoly obsahují nejen autorovy výsledky, ale slouží i jako detailnější úvod do problematiky řešení jednotlivých cílů a zahrnuje pracovní hypotézy, testované v přiložených publikacích. Diskuse výsledků je velmi zdařilá, svědčí o schopnosti autora kriticky hodnotit nejen výsledky svých experimentů, ale i současné poznatky ve své oblasti výzkumu. Kapitola závěr obsahuje shrnutí hlavních výsledků. Autorovi se podařilo zjistit, že CD148 reguluje signalizaci přes TCR prostřednictvím jak pozitivní tak i negativní regulace Lck, v závislosti na buněčném kontextu. Autor svými výsledky přispěl ke zjištění, že vitronektin se váže na buňky v pozdních stádiích apoptózy i nekrózy, což má význam jak pro pochopení přidružené signalizace tak i pro vývoj nových metod detekce apoptózy. Autorovi se rovněž podařilo zjistit, že exprese proteinu PRR7 snižuje expresi Lck i TCR a inhibuje signalizaci přes TCR. Všechny vytčené cíle disertační práce byly tedy splněny. Disertační práci uzavírá Přehled literatury a přiložené publikace autora.

Ve své práci autor využil velké množství metod molekulární a buněčné biologie. Prokázal schopnost formulovat hypotézy, provádět komplexní

experimenty, kriticky je hodnotit a výsledky uvádět do širších souvislostí. Rovněž prokázal schopnost připravovat rukopisy vědeckých prací pro publikaci v mezinárodních impaktovaných časopisech. Výstupem práce jsou tři takové publikace ve velmi dobrých časopisech (2 v JBC a 1 v PLOS One) a jedna publikace v přípravě.

Práce podle mě jednoznačně splňuje požadavky na disertační práci a navrhuji její přijetí.

Po formální stránce nemám kromě řídce se vyskytujících překlepů k práci připomínky.

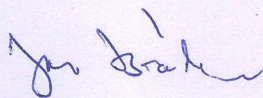
K práci mám následující otázky:

Zkusil jste (nebo plánujete) testovat expresní hladiny CD148 v T-cell leukémiích?

Jaký alternativní model k „phosphotyrosine displacement“ byste navrhl pro aktivaci SFKs prostřednictvím CD148?

Jakými způsoby by mohla exprese PRR7 vést ke snížení expresní hladiny Lck?

Podpis oponenta:



RNDr. Jan Brábek, Ph.D.